

Особенности назначения комбинированной терапии больным ХОБЛ с учетом утренних симптомов заболевания

Н.П. Княжеская

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается чрезвычайно серьезной социальной и медицинской проблемой современного общества.

Медицинский аспект проблемы состоит в характере патологического процесса при ХОБЛ – воспаления в стенках бронхов, паренхиме легких и легочных сосудах, которое не может столь же успешно купироваться противовоспалительными препаратами, как это происходит, например, при бронхиальной астме. Необратимость морфофункциональных изменений, которые возникают в процессе формирования ХОБЛ со стороны всех составляющих респираторной системы, также объясняет меньшую эффективность лечения. Кроме того, для ХОБЛ характерны выраженные системные эффекты, подход к коррекции которых отличен от подхода при других заболеваниях легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких является не только терапевтической, но и крайне сложной социальной проблемой, что связано с высокой степенью социальной дезадаптации пациентов вследствие возникновения тяжелой одышки. Ситуация усугубляется тем, что ХОБЛ диагностируется в основном на поздних стадиях. Пациенты с ХОБЛ долгое время считают себя здоровыми, а появление кашля, мокроты и одышки при физической нагрузке объясняют какими-то другими причинами.

Степень выраженности воспалительных изменений в различных отделах легких отличается у разных пациентов. В связи с этим выделяют преимущественно **эмфизематозный тип** ХОБЛ, при котором в клинической картине на первый план выступают эмфизема и изнурительная одышка, и **бронхитический тип**, при котором поражается преимущественно бронхиальное дерево и возникают бронхиальная обструкция и кашель с мокротой. Эти фенотипы рекомендуется указывать в диагнозе.

Для ХОБЛ (в отличие от бронхиальной астмы) характерны **системные негативные эффекты** – действие медиаторов воспаления и продуктов оксидативного стресса не ограничивается легочной тканью. Помимо легких у пациентов с ХОБЛ в первую очередь поражается скелетная

мускулатура, при этом миоциты подвергаются выраженным дистрофическим изменениям, а больной теряет мышечную массу и силу. Это приводит к дополнительному ограничению физической нагрузки у больных ХОБЛ из-за низкого анаэробного порога.

Пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск переломов и снижения плотности костной ткани, что связано с пожилым возрастом, курением и сниженным уровнем физических нагрузок. Две трети пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование TORCH, исходно страдали остеопорозом или остеопенией. Ретроспективный анализ базы данных пациентов с ХОБЛ, получавших **ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)** и/или бронходилататоры, позволяет предположить, что риск переломов может быть в большей степени обусловлен основным заболеванием органов дыхания, чем применением ИГКС.

Большое значение придается также изменениям сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ. Безусловно, ХОБЛ служит фактором риска различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Оценка симптомов ХОБЛ

Многими врачами ХОБЛ воспринимается как стабильное хроническое состояние с постоянным наличием симптомов и лишь с небольшими вариациями проходимости дыхательных путей. Однако клинический опыт указывает на значительные колебания выраженности симптомов ХОБЛ в течение дня, а также на изменения в течение суток **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)**, форсированной жизненной емкости легких и резервного объема вдоха.

В последние годы неоднократно подвергались анализу ответы пациентов, чтобы установить факторы, которые связываются с **изменчивостью одышки** – симптома, причиняющего наибольшие страдания больным ХОБЛ. Было отмечено, что пациенты с ХОБЛ обычно сообщают о наличии у них “хороших” и “плохих” дней, однако степень восприятия ими этой изменчивости симптомов вне обострения не выяснена. В исследовании Partridge M.R. (2009) **“хорошие” дни пациенты описывали так:**

- “делаю обычные дела, завариваю чашку чая и не волнуюсь”;

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова.

- “просыпаясь, чувствую себя свежим, кашель слабый, настроение позитивное, готов к активному дню”;
- “в «хороший» день не кашляю, хотя задыхаюсь при ходьбе по лестнице”;
- “могу попробовать пылесосить – сажусь и работаю одной рукой”;
- “просыпаюсь, встаю и поднимаю шторы, хрипов нет и легко дышать”;
- “просыпаюсь нормально, не кашляю, «ежедневный» ингалятор использовать не нужно, а применяя его, могу задержать дыхание на требуемые 10 секунд”.

“Плохие” дни пациенты описывают следующим образом:

- “вялый, подавленный и хочу только сидеть в кресле”;
- “всё делаю с усилием”;
- “очень устаю, лежу в постели, и у меня много мокроты в груди, что вызывает кашель; пью кофе и принимаю лекарства, и постепенно становится лучше”;
- “приходится дважды пользоваться ингалятором и немного подождать, прежде чем могу встать; работу по дому делает дочь”;
- “готовлю кофе, шатаюсь, падаю на диван, принимаю лекарства и целый день смотрю телевизор”;
- “перед тем как открыть шторы, присаживаюсь на край кровати, сразу – сальбутамол, и отдыхаю перед чаем”;
- “плохой день – это когда чувствую свое дыхание и немного устаю дышать”;
- “используя «ежедневный» ингалятор, не могу задержать дыхание на 10 секунд, и приходится утром использовать сальбутамол”.

Итак, симптомы у больных ХОБЛ подвержены колебаниям в течение суток, причем даже находящиеся в стабильном состоянии пациенты в течение дня или недели ощущают колебания в выраженности одышки, кашля, хрипов, продукции мокроты и стеснения в грудной клетке. В ходе клинических исследований по данным оценки симптомов и функции внешнего дыхания было установлено, что наиболее трудным временем для пациентов является утро и начало выполнения физической нагрузки. Чем тяжелее стадия ХОБЛ, тем более выражены симптомы, проявляющиеся очень сильной одышкой по утрам и затруднением обычной утренней активности: подъема с постели, умывания и одевания.

Несмотря на важность **утренних симптомов**, многие врачи не спрашивают пациентов о них и об их влиянии на обычную активность. Во всех странах, где проводился опрос, только 9–22% пациентов сообщили, что врач спрашивал их о том, как они справляются с обычными утренними делами. Тем не менее многие пациенты считают утренние симптомы проблемой для себя (58% всех пациентов с ХОБЛ и 82% пациентов с тяжелой ХОБЛ).

Поэтому врачам следует особое внимание уделять симптоматике ХОБЛ, оценивать вариабельность симптомов у конкретного пациента и расспрашивать его о наличии симптомов, связанных с началом утренней активности. Наиболее простым инструментом для оценки одышки у

больных ХОБЛ служит **шкала одышки Medical Research Council (MRC)**. По шкале MRC одышку оценивают следующим образом:

1-я степень: “У меня появляется одышка только после интенсивной физической нагрузки”;

2-я степень: “У меня возникает одышка во время быстрой ходьбы по ровной местности или при подъеме в гору”;

3-я степень: “Из-за одышки я передвигаюсь по ровной местности медленнее своих сверстников, или мне приходится останавливаться, чтобы отдышаться, при ходьбе в своем темпе по ровной местности”;

4-я степень: “Я останавливаюсь, чтобы отдышаться, после того как пройду примерно 100 метров или после нескольких минут ходьбы по ровной местности”;

5-я степень: “У меня настолько сильная одышка, что я не могу выходить из дому”.

Лекарственная терапия с учетом утренних симптомов

Терапия стабильной ХОБЛ складывается в основном из применения различных бронхолитиков и ИГКС. Объем терапии зависит от стадии заболевания. При всех стадиях рекомендуют отказ от курения, противогриппозную вакцинацию и исключение других факторов риска. При легкой стадии болезни рекомендуют бронхолитики короткого действия по потребности, при среднетяжелой – добавляют регулярное лечение одним или несколькими бронхолитиками **длительного действия (ДД)**, а также осуществляют реабилитационные мероприятия.

В последние годы при ХОБЛ широко применяется М-холинолитик **ДД тиотропий** (Спирива). Препарат практически не абсорбируется через слизистую оболочку ротоглотки и дыхательных путей, что объясняет минимальную частоту и выраженность системных нежелательных эффектов при ингаляционном применении. Тиотропий обладает уникальной кинетической селективностью с преобладающим действием на M_1 - и M_3 -холинорецепторы. Бронходилатация под действием тиотропия сопровождается повышением ОФВ₁, снижением динамической гиперинфляции (уменьшением остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких), а также возрастанием переносимости физических нагрузок и усилением мукоцилиарного клиренса. К настоящему времени доказана эффективность и высокая безопасность тиотропия в лечении ХОБЛ. Препарат применяется по 18 мкг 1 раз в сутки с помощью порошкового капсульного ингалятора ХандиХалер.

При тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ и при частых обострениях назначают **комбинированные препараты**, содержащие ИГКС и β_2 -агонисты **ДД**. Комбинированные препараты имеют определенные преимущества в терапии ХОБЛ, связанные в первую очередь с тем, что ИГКС препятствуют десенситизации β -адренорецепторов. В крупных рандомизированных клинических исследованиях было показано, что применение комбинаций ИГКС и β_2 -агонистов **ДД** (Серетид в дозах 250/50 или 500/50 мкг

дважды в день или Симбикорт 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день) приводит к более выраженному улучшению бронхиальной проходимости по сравнению с компонентами этих препаратов, назначаемыми по отдельности. Кроме того, комбинированные препараты демонстрировали превосходство по влиянию на самочувствие больных и выраженность симптомов. В большинстве клинических исследований подтверждена способность комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами ДД предотвращать обострения и улучшать качество жизни у больных тяжелой ХОБЛ.

С учетом данных о важности утренних симптомов, полученных в ходе опроса пациентов, было проведено **исследование SPEED**, в котором сравнивали влияние будесонида/формотерола (Симбикорт Турбухалер) и салметерола/флутиказона пропионата (Серетид Мультидиск) на утренние симптомы, активность и функциональные показатели у больных ХОБЛ. Важным различием между этими фиксированными комбинациями является скорость наступления клинического эффекта (она больше у будесонида/формотерола). Исследование SPEED было многоцентровым двойным слепым перекрестным рандомизированным контролируемым. В него было включено 442 пациента с ХОБЛ в возрасте ≥ 40 лет и с ОФВ₁ $\leq 50\%$ от должного. Больные были разделены на две терапевтические группы: будесонида/формотерола (по 320/9 мкг 2 раза в сутки) и салметерола/флутиказона пропионата (по 50/500 мкг 2 раза в сутки).

Эффективность терапии двумя препаратами сравнивали по функциональным показателям (ОФВ₁ и пиковая скорость выдоха вскоре после пробуждения) и по оцененной пациентами выраженности утренних симптомов (по «Глобальному вопроснику грудных симптомов» – GCSQ) и возможности выполнять повседневные утренние действия (по вопроснику «Возможность выполнения ежедневной активности утром»).

Оба комбинированных препарата хорошо переносились пациентами, а их применение привело к уменьшению выраженности утренних симптомов. Однако прием будесонида/формотерола сопровождался достоверно более выраженным облегчением утренней активности, в частности таких повседневных действий, как умывание, одевание, завтрак и прогулка вокруг дома. Таким образом, у больных ХОБЛ терапия Симбикортом была ассоциирована с более быстрым развитием эффекта, более выраженным приростом ОФВ₁ и более значительным улучшением утренней активности.

В **исследовании CLIMB** (Evaluation of Efficacy and Safety of Symbicort as an Add-on Treatment to Spiriva in Patients With Severe COPD) изучали эффективность и переносимость будесонида/формотерола при его добавлении к терапии тиотропием у больных ХОБЛ. Такая комбинация рекомендуется пациентам с III–IV стадией ХОБЛ и частыми обострениями заболевания. Ранее эффективность сочетания холинолитика длительного действия и комбинации ИГКС/ β_2 -агонист ДД была показана в исследованиях, где в

качестве комбинированного препарата был выбран салметерол/флутиказона пропионат.

Исследование CLIMB было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым. В это исследование длительностью 12 нед было включено 660 больных, которых разделили на две параллельные группы: 329 человек получали тиотропий (по 18 мкг 1 раз в сутки) и будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг 2 раза в сутки), а 331 пациент – тиотропий в той же дозе и плацебо 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой исследования была динамика ОФВ₁ через 1, 6 и 12 нед от начала лечения по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, оценивали прирост ОФВ₁ и емкости вдоха после приема препаратов, качество жизни по шкале клиники св. Георгия, выраженность утренних симптомов и возможность выполнять повседневные утренние действия. Изучали также переносимость терапии, потребность в бронхолитиках короткого действия, время до развития первого обострения и число тяжелых обострений (требующих приема системных глюкокортикостероидов или госпитализации/обращения за неотложной помощью).

Оба режима терапии хорошо переносились больными, частота и тяжесть нежелательных эффектов в группах были сравнимыми. В группе будесонида/формотерола и тиотропия произошло более выраженное облегчение утренних симптомов и улучшение возможности выполнять повседневные утренние действия. Улучшение утренней активности стало достоверным через 1 нед после начала терапии и продолжало нарастать в течение всего периода исследования. Также в группе Симбикорта достоверно уменьшилось использование бронхолитиков короткого действия по потребности, причем в основном это касалось применения их утром. Но наиболее важным выводом данного исследования, по-видимому, следует считать то, что добавление Симбикорта к терапии тиотропием привело к уменьшению числа тяжелых обострений на 62% и госпитализаций/визитов в отделение неотложной терапии на 65%. Кроме того, в этой группе пациентов в 2 раза реже назначались антибиотики по поводу обострений ХОБЛ.

Таким образом, добавление Симбикорта к лечению тиотропием хорошо переносится больными ХОБЛ и обеспечивает более существенное, чем монотерапия, улучшение функции легких (при измерениях как в клинике, так и в домашних условиях), утренней активности и симптомов, меньшее применение бронхолитиков по потребности в утренние часы и устойчивое улучшение качества жизни. Применение Симбикорта в сочетании с тиотропием приводит также к снижению риска тяжелых обострений по сравнению с таковым при монотерапии тиотропием.

Заключение

Большинство пациентов с ХОБЛ указывают, что утром симптомы болезни у них выражены сильнее, причем у больных тяжелой ХОБЛ наиболее частым симптомом служит одышка. Это значительно ограничивает утреннюю

активность и повседневную жизнь пациентов. Зачастую пациенты принимают лекарства слишком поздно в течение дня, и они не облегчают утренние симптомы. Врачи редко спрашивают больных ХОБЛ об их жалобах и поэтому не могут оценить влияние болезни на жизнь пациента и назначить соответствующее лечение. Анализ результатов недавних клинических исследований показал, что врачам следует больше расспрашивать пациентов об утренних симптомах ХОБЛ и давать советы по изменению обычной утренней активности, а при необходимости менять время приема лекарственных средств и выбирать комбинированный препарат с более быстрым началом действия. Это будет способствовать не только уменьшению утренних симптомов, улучшению самочувствия пациентов в течение всего дня и функции легких, но и снижению риска обострений ХОБЛ и госпитализаций.

Рекомендуемая литература

Авдеев С.Н. // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 11. С. 53.

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2008 г. / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М., 2009.

Anthonisen N.R. et al.; Lung Health Study Research Group // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 675.

Barnes P.J. // Respir. Med. 2001. V. 95. Suppl. B. P. S12.

Calverley P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. № 8. P. 775.

Calverley P.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 912.

Kottakis J. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. P. 476.

McCarley C. et al. // Biol. Res. Nurs. 2007. V. 9. P. 8.

Miravittles M. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 453.

O'Connor B.J. et al. // N. Engl. J. Med. 1992. V. 327. P. 1204.

Partridge M.R. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2009. V. 25. P. 2043.

Partridge M.R. et al. // Ther. Adv. Respir. Dis. 2009. V. 3. P. 1.

Szafranski W. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 74.

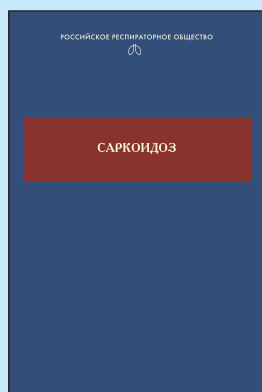
van Noord J.A. et al. // Chest. 2006. V. 129. P. 509.

Vestbo J.; TORCH Study Group // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 206.

Welte T. // Int. J. Clin. Pract. 2009. V. 63. P. 1136.

Welte T. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 180. P. 741. ●

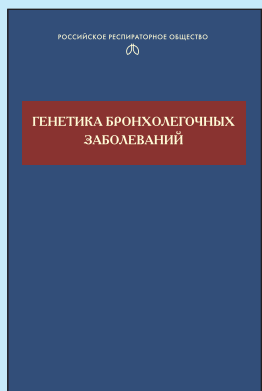
Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганная гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.



Генетика бронхолегочных заболеваний: Монография / Под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Четвертая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества подготовлена коллективом авторов – специалистов в области медицинской генетики, пульмонологии, педиатрии и клинической фармакологии. Освещены вопросы этиологии и патогенетики менделевских болезней (муковисцидоз и α_1 -антитрипсиновая недостаточность) и заболеваний многофакторной природы (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, туберкулез). Рассмотрены генетические аспекты классификации болезней органов дыхания и описаны современные клинко-генеалогические, молекулярно-генетические и цитогенетические подходы для диагностики и прогноза этой группы болезней. 160 с., ил.

Для врачей различных специальностей, научных сотрудников, занимающихся вопросами медицинской генетики, а также для студентов старших курсов медицинских вузов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru